Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. M. Zindler

Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
Leitung: Professor Dr. med. J. O. Arndt

# BLOCKADE SYMPATHISCHER UND VAGALER HERZEFFERENZEN DURCH PERICARDIALE LOKALANÄSTHESIE MIT PROCAIN AN KATZEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

**Michael Pohl**

**1980**

1981

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. M. Zindler

Abteilung für Experimentelle Anaesthesiologie
Leitung: Professor Dr. med. J. O. Arndt

# BLOCKADE SYMPATHISCHER UND VAGALER HERZEFFERENZEN DURCH PERICARDIALE LOKALANÄSTHESIE MIT PROCAIN AN KATZEN

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

**Michael Pohl**

**1980**

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Falkultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. Arndt

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Borchard

# Inhaltsverzeichnis


| | | | Seite |
|---|---|---|---|
| 1. | | Einleitung und Fragestellung | 1 |
| 2. | | Methodik | 4 |
| | 2.1 | Präparation | 4 |
| | 2.2 | Stimulationsparameter | 6 |
| | 2.3 | Procainhydrochloridlösungen | 9 |
| | 2.4 | Versuchsablauf | 11 |
| | 2.5 | Datenanalyse und statistische Verfahren | 13 |
| 3. | | Ergebnisse | 15 |
| | 3.1 | Blockade von Herzfrequenzeffekten | 15 |
| | 3.2 | Blockade von Kontraktilitäts- und Blutdruckveränderungen | 25 |
| | 3.3 | Reflexblockade durch pericardiale Lokalanästhesie | 27 |
| 4. | | Methodenkritik | 29 |
| | 4.1. | Überprüfung der Procaineinwirkungszeiten | 29 |
| | 4.2 | Blockadeversuche bei decerebrierten Tieren | 30 |
| 5. | | Diskussion | 32 |
| 6. | | Zusammenfassung | 41 |
| 7. | | Literaturverzeichnis | 44 |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0131

## 1. Einleitung und Fragestellung

Mit den Experimenten sollte überprüft werden, ob und inwieweit es durch pericardiale Lokalanästhesie möglich ist, das Herz durch getrennte Blockade des efferenten Vagus bzw. Sympathicus reversibel zu denervieren. Die vorliegende Studie schließt an kürzlich durchgeführte Versuche an, in denen mit bestimmten Konzentrationen von Lokalanästhetika die Leitung vagaler Herzafferenzen reversibel blockiert wurde. Myelinisierte Herzafferenzen wurden mit einer mittleren Procainkonzentration von 0,67 % (PASCH 1979), nicht - myelinisierte mit 0,37 % blockiert (WIEBE 1979). Nach den Ergebnissen dieser Versuche ist es also durch Wahl geeigneter Procainkonzentrationen prinzipiell möglich, die Herzafferenzen als Ausgangspunkt kardialer Reflexe selektiv und reversibel auszuschalten und die Rückwirkungen auf den Kreislauf zu studieren. Bei einer Analyse reflektorischer Anpassungsreaktionen ist es darüber hinaus aber auch von Interesse zu wissen, bei welchen Konzentrationen die kardialen vagalen und sympathischen Efferenzen ausfallen, eine Frage, die Gegenstand dieser Studie ist.

Die Methode der pericardialen Lokalanästhesie (im folgenden als PLA abgekürzt) weist zwar in der physiologischen Forschung eine lange Tradition auf, wurde aber unseres Wissens bisher nicht zur differenzierten Blockade vagaler und sympathischer Herzefferenzen angewendet.

Erste Darstellungen zur PLA finden sich bei FELIX (1925). Zum Studium von Kreislaufwirkungen gab er thorakotomierten Hunden Cocain in die Pericardhöhle. DE WAELE & VAN DE VELDE (1937) griffen den methodischen Ansatz zur Untersuchung des afferenten Schenkels des Bainbridge-Reflexes auf. Bei geschlossenem Thorax injizierten sie eine ölige Lösung von Anästhesin (p-Aminobenzoesäureäthylester) in die Pericardhöhle. Ihr Ziel war die Ausschaltung vermuteter epicardialer Rezeptoren, wobei sie interessanterweise als Nebenbefund eine fehlende Blockade vagaler Efferenzen konstatierten, denn die elektrische Reizung des Vagus bewirkte trotz des Anästhesins im Pericardsack eine Abnahme der Herzfrequenz. JARISCH (1940) modifizierte die Methode, indem er Bereiche des Epicards isoliert ausschaltete. Nach Entfernung des Pericardbeutels und Umhüllung des Herzens mit Gaze tränkte er bestimmte Bereiche mit Procain bzw. Veratrin, um den Ursprung afferenter Bahnen des Bezold-Reflexes aufzuzeigen. Die Ausschaltung der Kammernerven verhinderte zwar die für den Bezold-Reflex charakteristische cardiale Depression, Reizung des Halsvagus ergab aber weiterhin eine Pulsverlangsamung, was wiederum auf die Erhaltung vagaler atrialer Efferenzen hindeutet. In jüngerer Zeit verwandte SCHER (1977) die PLA bei der Analyse der arteriellen Baroreflexe, um die Afferenzen cardiopulmonaler Barorezeptoren aus Vorhöfen, Ventrikeln und Pulmonalvenen zu blockieren.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren, die sich für die afferenten Herznerven interessierten, unternahm die Arbeitsgruppe um RANDALL und SZENTIVANYI gezielte lokalisierte Ausschaltungsversuche epicardialer Plexi

um den Verlauf und die Projektionsfelder sympathischer Efferenzen darzulegen (SZENTVANYI et al. 1967, RANDALL et al. 1968a, 1972). Mechanische Alteration oder Abbau der epicardialen, ventrikulären Plexi durch Phenol sorgten für die Ausschaltung neuraler Strukturen, und in den so denervierten Bereichen blieb die Reizantwort erwartungsgemäß aus.

Der kurze Überblick zeigt einige Anwendungsbereiche der PLA auf und verdeutlicht, daß Informationen über die vergleichende Blockade vagaler und sympathischer Herzefferenzen nicht verfügbar sind. Die Arbeit zielt deshalb auf die Beantwortung folgender Fragen:

1. Lassen sich unter PLA vagal und sympathisch provozierte Stimulationseffekte selektiv und reversibel blockieren?

2. In welchen Bereichen liegen die erforderlichen effektiven Wirkkonzentrationen?

3. Welche Kausalfaktoren einer möglichen differentiellen Blockade sind denkbar?

## 2. Methodik

### 2.1 Präparation

Bei achtzehn Katzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 1,6 - 3,8 kg (mittleres Körpergewicht 2,5 + 0,5 kg) wurde die Narkose mit Ketamine (10 mg/kg) i.m. eingeleitet. Dreizehn Tiere wurden mit gesättigter Chloraloselösung (50 mg/kg) i.v. und Nachinjektionen bei Bedarf narkotisiert. Bei der Decerebrierung von fünf Katzen fand Propanidid (Epontol$^{R}$) (10 mg/kg) als Narkosemittel Verwendung. Nach Intubation und unter maschineller Beatmung mit 100 % Sauerstoff schlossen sich folgende präparatorische Maßnahmen an:

1. Einlegen eines Pericardbeutelkatheters

Nach Thorakotomie im 4. ICR links wurde der Pericardbeutel auf 3 - 4 mm inzidiert. In diese Öffnung wurde ein flexibler mit seitlichen Austrittsöffnungen versehener PVC-Katheter eingeführt, der zur Instillation der untersuchten Procainlösungen diente. Der Verschluß des Pericards erfolgte durch Tabaksbeutelnaht. Zeigten sich nach Einfüllung von 2 ml physiologischer NaCl-Lösung (37$^{o}$C) Undichtigkeiten an der Austrittsstelle, wurden diese mit Gewebekleber verschlossen. Die Möglichkeit der Ausbreitung des Lokalanästhetikums im Thorax und daraus resultierende denkbare Reflexinterferenzen bestanden somit nicht. Um den Tamponadeeffekt im Zeitablauf konstant zu halten (SLEIGHT 1969), befand sich während des Versuchsablaufes ein äquivalentes Volumen im Pericardbeutel. Die verabreichten Volumina von 2 ml erwiesen sich als ausreichend, um das Epicard vollständig zu bedecken und gleichermaßen die Füllphase des Herzens nicht hämodynamisch wirksam zu beeinträchtigen.

2. Anschluß der Meßinstrumente

Der Druck in der thorakalen Aorta wurde über einen von der A. femoralis aus vorgeschobenen Katheter fortlaufend registriert. Ein über die A. carotis communis in den linken Ventrikel eingeführtes Katheterspitzen-Manometer (Fa. Millar Instruments, Houston Texas[1]) mit einer Eigenfrequenz über 200 Hz lieferte die Daten zur Berechnung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (im folgenden dP/dt max abgekürzt). Dieser erste Differentialquotient des intraventrikulären Druckes diente als Kontraktilitätsindex. Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, dP/dt max, EKG und zeitweilig der zentralvenöse Druck wurden durch einen Direktschreiber registriert.

3. Fixierung der Reizelektroden

Die Vagusstimulationselektroden wurden ein- bzw. beidseitig in Höhe des Schildknorpels angelegt. Bindegewebsscheide und Epineurium wurden zuvor entfernt. Den stimulierten Nerven dezentralisierten wir durch Vagotomie, und das distale Ende lag während der Versuche unter Paraffinöl. Bei Stimulation des N. depressor und/oder des Carotis-Sinus-Nerven war daher ein efferenter Reflexschenkel erhalten (LEVY et al. 1966a). Zur Erzielung adrenerger Kreislaufveränderungen wurde das Ganglion stellatum gereizt. Trotz des häufig als variabel beschriebenen anatomischen Verlaufs der Herznerven bei der Katze (ANUFRIEW 1928, REIGHART & JENNINGS 1935, MC KIBBEN & GETTY 1968) passieren nach LEVY et al. (1966b) wahrscheinlich alle Impulse zum Herzen dieses Ganglion. SZENTIVANY et al. (1967) erzielten hier prinzipiell stärkere Effekte als bei Anlage der Reizelektroden an einzelnen Herzästen. Als Zugang diente der 2. ICR.

---

1) Modell PC-350

Nach Freipräparieren des Ganglions aus dem Fettgewebe unter dem Operationsmikroskop wurden die Reizelektroden überwiegend kaudal und zervikal angelegt. Eine Dezentralisierung des stimulierten und des kontralateralen Ganglions unterblieb. Zur Prüfung reflektorischer Anpassungsreaktionen erfolgte in Einzelversuchen eine elektrische Stimulation eines Carotis-Sinus-Nerven und/oder des N. depressor.

Ein transfemoral geschobener Ballonkatheter in der Aorta thoracica ermöglichte abrupte Variationen des Druckes im arteriellen System. Wärmelampen hielten die Rektaltemperatur der Versuchstiere auf 37,5 - 0,5°C.

## 2.2 Stimulationsparameter

Bei Stimulationsversuchen an efferenten Herznerven bilden die eingesetzten Reizintensitäten entscheidende Funktionsdeterminanten. Um inter- und intraindividuelle Stimulationsabweichungen auszuschließen, sollte eine Festlegung der Reizbedingungen gemäß definierter Kriterien erfolgen. Zudem läßt sich bei maximaler und supramaximaler Stimulation ein unterschiedliches Reaktionsverhalten für inotrope und chronotrope Effekte nachweisen (HARMAN & REEVES 1968). Die Reizkenngrößen der Tab. 1

| Reizort | Spannung (V) Bereich | Mittel-wert | Strom (mA) | Reizzeit (s) | Frequenz (Hz) |
|---|---|---|---|---|---|
| distaler Halvagus | 5 - 25 | 13 | 4 - 9 | 20 | 1 - 32 |
| Ganglion stellatum | 8 - 20 | 12 | 3 - 7 | 10 | 1 - 32 |
| Nervus depressor | 12 | 12 | - | 5 | 20 - 200 |
| Carotis sinus Nerv | 10 - 15 | 12 | - | 5 | 10 - 200 |

Tab. 1 Reizgrößen der Herzefferenzen und Barorezeptoren Afferenzen. Vagus und Ganglion stellatum: Rechteckimpuls von 0,5 ms Dauer; Depressorenreiz: Salvendauer 150 - 160 ms, EKG-synchron (R-Zacken getriggert).

ergeben sich bei maximaler Stimulation. Als biologischer Index der Maximalität dienen die Herzfrequenzänderungen unter Kontrollbedingungen. Die Reizspannungen werden gesteigert, bis keine zusätzlichen positiv oder negativ chronotropen Veränderungen mehr zu erzielen sind.

Messung und gegebenenfalls Nachregulieren des Reizstromes dienen zur Konstanthaltung der Stimulationsbedingungen. Eine vorgetäuschte Blockierung durch submaximale Reizung kann daher ausgeschlossen werden. Unmittelbar nach eingetretener Blockade der Nerven, die sich in einer unveränderten Herzfrequenz niederschlägt, wird die Spannung erhöht, um eventuell resultierende Durchbrucheffekte zu erfassen. In der Nachkontrolle nach Spülen der Pericardhöhle mit NaCl-Lösung ist bei allen Tieren eine Spannungssteigerung erforderlich, um die Reizantwort mit der Vorkontrolle vergleichen zu können.

Ausgehend von 1 Hz verdoppeln sich die Reizfrequenzen jeweils auf 2, 4, 8, 16 und 32 Hz. Jede Frequenz hält bei Vagusstimulation 10 s und bei Sympathicusstimulation 20 s an. Die Auswertung erfaßt den Maximaleffekt jeder Frequenzgruppe, der bei Ausbleiben gegenregulatorischer Vorgänge am Ende der Stimulationszeit liegt.

## 2.3 Procainhydrochloridlösungen

Die getesteten Procainlösungen werden durch Verdünnen einer 2%igen Procainhydrochlorid-Stammlösung (Novocain$^{R}$) mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. In der Tab. 2 sind die Konzentrationen in der geprüften Reihenfolge angegeben. Alle Lösungen sind auf 38$^{o}$C temperiert, da bereits Temperaturabweichungen von 5$^{o}$C bei subblockierenden Konzentrationen eine Blockade von Nervenfasern hervorrufen können (vgl. FRANZ & PERRY 1974).

Eine Pufferung der Procainlösungen erscheint aus folgenden Gründen nicht erforderlich:

1. Vergleichende Messungen des pH-Wertes der Lösungen vor und nach dem Einwirken ergeben für den untersuchten Konzentrationsbereich einen pH-Anstieg auf Werte zwischen 6 und 7 (vgl. PASCH 1979, WIEBE 1979).

2. Untersuchungen an Nerv- und Muskelzellen zeigen eine langsame und geringfügige Anpassung des internen pH-Wertes an äußere pH-Änderungen (vgl. RITCHIE et al. 1966, STROBEL & BIANCHI 1970, STRICHARTZ 1976).

3. Procain weist im Gegensatz zu anderen Lokalanästhetika wie z.B. Lidocain eine geringe lineare pH-Abhängigkeit der Minimumkonzentration auf.

| Konzentration Procainhydrochlorid % | mM | pH-Wert |
|---|---|---|
| 0,05 | 1,8 | 6,3 |
| 0,10 | 3,6 | 5,2 |
| 0,20 | 7,2 | 4,8 |
| 0,50 | 18 | 4,3 |
| 1,0 | 37 | 4,2 |

Tab. 2 Untersuchte Procainhydrochloridlösungen mit Konzentrationsangabe in % und mM. Der pH-Wert ändert sich gemäß der Verdünnung.

Die erforderliche Zunahme der Minimumkonzentration je Abfall des pH-Wertes um eine Einheit berechnet sich aus den RUD'schen Daten auf 0,0085 mM[1]. Im Bereich zwischen 0,05 und 1,0 % Procain, mit einer pH-Wert-Differenz von 2 Einheiten wären Konzentrationsanpassungen um 0,0005 % Procain erforderlich gewesen, die aber bei unserer Zielsetzung vernachlässigt werden dürften.

Der deutliche Anstieg des pH-Wertes und die prompte Reversibilität der Efferenzenblockade durch Ausspülung des Lokalanästhetikums (s.u.) sprechen dafür, daß die Blockade Folge des Procains ist und nicht nur aus einem $H^+$-Ionen-Konzentrationsunterschied resultiert. Schließlich wurde Procain auch wegen seines schnellen Abbaus für die Versuche gewählt, da die prompte Hydrolyse durch Pseudocholinesterasen eine Akkumulation in Gewebe und Plasma verhindert (DE JONG 1977).

## 2.4. Versuchsablauf

Ein Versuch vagaler und sympathischer Efferentenstimulation unterteilt sich in Vorkontrolle, Reizserien mit verschiedenen Procainkonzentrationen, und abschließender Nachkontrolle, d.h. Kontrolle nach Ausspülen der Procainlösung.

Der Präparation der Versuchstiere schließt sich zur Ermittlung der maximalen Stimulationsparameter und als Grundlage der späteren Normierung die Vorkontrollreizserie an. Unter Beachtung von steady-state-Bedingungen erfolgt eine alternierende Reizung beider Nerven mit jeweils erhöhten Spannungen. In der Pericardhöhle befindet sich während der Registrierung 0,9%ige

---

1) RUD 1961 Tab. 4
Die Minimumkonzentration bei pH 7,65 beträgt 0,026 mM, bei pH 6,12 entsprechend 0,013 mM Procain-HCl; Versuchsdauer 6-8 Stunden.

NaCl-Lösung. Nach Einleitung der Lokalanästhesie mit der niedrigsten Konzentration und Beachtung der festgelegten Einwirkungszeit, folgen Testreizungen in Stufen 1 bis 32 Hz. Die Lösungen werden vor Reizbeginn 4 bis 5 mal erneuert und verbleiben dann am Wirkort.

Nach Abschluß eines Prüfzyklus wird die verwendete Procainlösung abgesaugt. Mit der nächst höheren Konzentration wird mehrmals gespült, um eventuell verbliebene Reste zu beseitigen. Jede Konzentration wird pro Tier einmal getestet. Voraussetzung für den Wechsel des Stimulationsortes ist das Erreichen eines Gleichgewichts der Meßgrößen. Gründliche Spülungen der Pericardhöhle mit 300 - 500 ml NaCl-Lösung bereiten die Ableitungen der Nachkontrollen vor. Diese Kontrollen sollen die Reversibilität der Blockade überprüfen, erfassen Veränderungen der myocardialen Reaktivität und belegen die lediglich lokale Ausbreitung des Procains.

Der skizzierte Versuchsablauf variiert durch den Einschub von 8 Einzelreizserien mit verlängerten Einwirkungszeiten des Lokalanästhetikums. Zusätzlich werden bei einzelnen Tieren Stimulationsversuche an depressorischen Herznerven vorgenommen. Bei den letztgenannten Versuchsanordnungen finden nur Procainkonzentrationen an der Blockierungsschwelle Berücksichtigung.

## 2.5 Datenanalyse und statistische Verfahren

Ausgewertet wurden nur die Maximaleffekte je geprüfter Procainkonzentration und je Reizfrequenzgruppe. Der von RAND & WILSON (1967) vorgeschlagene Blockadeindex, der die zeitliche Veränderungsrate der Reizantwort enthält, kann nicht berücksichtigt werden; denn aufgrund der unterschiedlichen vagalen und sympathischen Frequenzcharakteristiken sind abweichende Reizzeiten erforderlich, die eine zeitabhängige Analyse nicht erlauben. Die Effektivität der Blockade ist daher in absoluten bzw. relativen Veränderungen ausgedrückt. Nach Umrechnung der Analogdaten in Digitalgrößen und Speicherung in Matrixform auf Magnetband berechnet ein programmierbarer Tischrechner Differenzen, Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die statistischen Testparameter. Zum Vergleich der sympathischen und vagalen Blockade kommen 9 Tiere, bei denen jeweils am gleichen Tier beide Herzefferenzen getestet wurden. Die Nerven erhielten alternierende Reizserien, und der untersuchte Konzentrationsbereich wurde vollständig durchlaufen. Bis auf eine Ausnahme sind alle im folgenden dargestellten Veränderungen durch rechts liegende Elektroden provoziert. Bei der o.e. Ausnahme reagierte der linke Vagus in der Ausgangskontrolle mit einer ausgeprägteren Herzfrequenzabnahme als der rechte.

Bei Stimulation des Ganglion stellatum stellen sich maximale Chronotropieeffekte am Ende der jeweiligen Reizperiode von 20 sec. pro Frequenzgruppe ein. Die vagale Reaktion gestaltet sich weniger einheitlich, da in einigen Fällen intermittierend Zunahmen der Herzfrequenz eintreten. Hier erfolgt die Auswertung des Maximaleffektes je Frequenzgruppe unabhängig vom zeitlichen Eintritt. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte und mittlere Fehler ausgedrückt. Die Signifikanz der Differenzen wird mit dem Student-t-Test für gepaarte Stichproben geprüft, da die Nervenreizungen unter vergleichbaren Bedingungen bei jeweils gleichen Tieren erfolgen. Die p-Werte sind in Klammern angegeben. Von den Annahmen bzw. Voraussetzungen des o.g. Testes (vgl. SIEGEL 1956) ist die "Unabhängigkeit der Beobachtungen" beider Stichproben zu problematisieren, da bei wechselnder Reizung eine sympathico-vagale Interdependenz besteht. Diese könnte Variationen der Reizantwort durch Verschiebung der Ausgangslagen erklären.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Blockade von Herzfrequenzeffekten

In allen Versuchen waren zur Blockade sympathischer Efferenzen etwa zehnfach höhere Procainkonzentrationen nötig als zur Blockade vagaler Efferenzen. Diese Beobachtung wie auch der Verlauf der Experimente sei zunächst an einem Beispiel erläutert. Wie aus den Kontrollregistrierungen ohne Procain auf der linken Seite der Abb. 1 hervorgeht, kommt es unter Elektrostimulation des N. vagus reizfrequenzabhängig zu einem starken, synchronen Abfall von Herzfrequenz, arteriellem Mitteldruck und dP/dt max. Umgekehrt bewirkt die Reizung des Ganglion stellatum eine Zunahme der drei abgebildeten Meßgrößen, wobei ebenfalls eine Abhängigkeit von der Reizfrequenz festzustellen ist. Wird der gleiche Versuch unter PLA mit 0,05 % Procain (Registrierungen im mittleren Teil der Abb. 1) wiederholt, ist lediglich die Wirkung der Vagusstimulation auf die Herzfrequenz und die beiden anderen Parameter unterbunden, während jedoch die Stimulation des Ganglion stellatum noch von einer fast unveränderten Zunahme der Herzfrequenz begleitet wird.

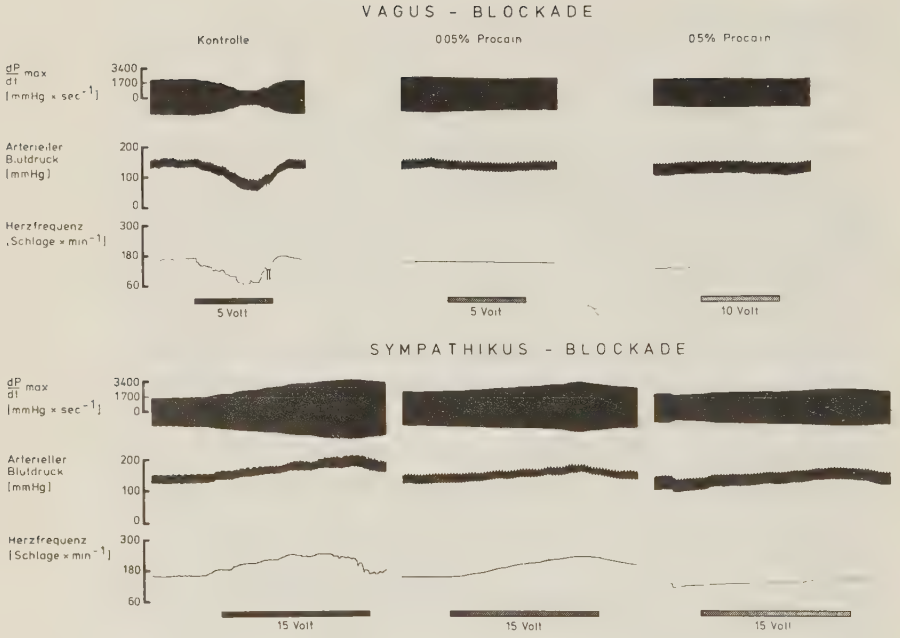


Abb. 1

Blockade des Reizeffektes vagaler und sympathischer cardialer Efferenzen bei Procainkonzentrationen von 0,05 und 0,5 %. Ausschnitte der Originalregistrierung des Versuches v. 23. März 1978.
Die horizontalen Balken unter den Teilabbildungen geben den Stimulationszeitraum an, in dem die Reizfrequenz von 1 auf 32 Hz steigt.
Im Vergleich zur Kontrolle (linke Teilabb.) tritt die vagale Blockade bereits unter 0,05 % Procain bei praktisch erhaltener adrenerger Reizantwort (Mittlere Teilabb.) auf. Zur Blockade des Sympathicus sind indessen 0,5 % Procain erforderlich (rechte Teilabb.).
Die Blockade des efferenten Sympathicus benötigt im abgebildeten Einzelversuch also 10-fach höhere Procainkonzentrationen als die Vagusausschaltung.

Erst 0,5%iges Procain vermag hier die Herzfrequenzzunahme zu blockieren (Registrierung rechts in Abb. 1).

Die Dissoziation der Blockade parasympathischer und sympathischer Effekte in Abhängigkeit von der Procainkonzentration spiegelt sich prinzipiell auch in den Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes und in dP/dt max. wider.

Dieser Versuch zeigt also schon, daß es durch geeignete Wahl der Procainkonzentration möglich ist, efferente cholinerge und adrenerge Antriebe voneinander zu trennen. Die Konzentration zur Blockade sympathischer Efferenzen liegt in diesem repräsentativen Experiment um das Zehnfache höher, als die zur Blockade vagaler Efferenzen erforderliche Procainkonzentration.

Eine entsprechende Konzentrationsdifferenz wurde in allen Versuchen beobachtet, wie aus der Zusammenstellung in Abb. 2 hervorgeht. Die Darstellung verdeutlicht ferner den Einfluß der Reizfrequenz auf die Herzschlagfolge, sowie die Tatsache, daß bestimmte Procainwirkungen sich unabhängig von den Stimulationen durchsetzen.

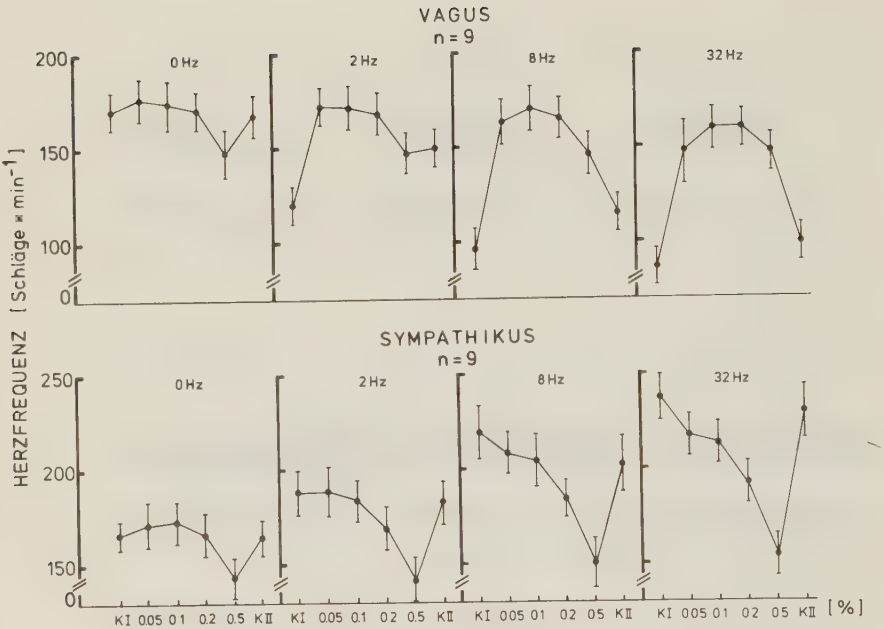


Abb. 2

Herzfrequenzen in Abhängigkeit von pericardialer Procainkonzentration und Reizfrequenz. Vagusstimulation oberer, Sympathicustimulation unterer Teil der Abb.. Mittelwerte und mittlere Fehler von 9 Versuchen, bei denen Vagus- und Sympathicuseffekte am gleichen Tier getestet wurden. K I Kontrolle vor Einwaschen des Procains, K II nach Auswaschen des Procains; die Konzentrationen sind am unteren, die Reizfrequenzen am oberen Bildrand angegeben. Bei Stimulation des Vagus verbleibt die Herzfrequenz bereits bei 0,05 % Procain auf dem Ausgangsniveau. Die Herzfrequenzsenkung unter 0,2 % und 0,5 % ist stimulationsunabhängig (vgl. linkes Diagramm). Die Restantwort des Sympathicus unter 0,5 % Procain wird durch die direkten Procainwirkungen teilweise verdeckt (vgl. linkes Diagramm). Festzuhalten ist, daß zur Blockade des Vaguseffektes ein Zehntel der Procainkonzentration erforderlich ist, die eine Aufhebung sympathischer Effekte bewirkt.

Betrachtet man zunächst im oberen Teil der Abbildung die Vaguseffekte, wird deutlich, daß mit steigender Reizfrequenz die Herzfrequenz sinkt (zu vergleichen ist jeweils der erste Punkt jedes Kurvenzuges). Der Abfall ist bei 2 Hz am stärksten und der Effekt nimmt bei hohen Reizfrequenzen deutlich ab. Dieser reizfrequenzabhängige Abfall der Herzfrequenz wird nun schon unter 0,05 % Procain völlig blockiert. Auch unter 0,1 und 0,2 % Procain setzt sich die Elektrostimulation nicht mehr durch. Zwar tritt bei 0,5 % Procain wieder ein Herzfrequenzabfall ein, der aber als Procaineffekt zu deuten ist; denn er stimmt quantitativ mit dem Herzfrequenzabfall bei 0 Hz (erstes Diagramm) unter 0,5 % Procain, d.h. ohne Reizung überein. Procaingabe ohne Reizung bewirkt in Konzentrationen bis zu 0,1 % einen leichten, statistisch nicht signifikanten Anstieg der Herzfrequenz. Ab 0,2 % sinkt die Herzfrequenz; und statistisch signifikante Abweichungen von der Kontrollherzfrequenz lassen sich erst unter 1%igem Procain sichern ($2\ p < 0{,}005$). Schließlich sind die Reizeffekte in der Nachkontrolle II, d.h. nach Ausspülen des Procains, und die Werte der Vorkontrolle K I etwa wieder vergleichbar.

Es ist also festzustellen, daß im Mittel 0,05 % Procain genügt, um vagale Efferenzen reversibel zu blockieren.

Erwartungsgemäß bewirkt die Elektrostimulation sympathischer Efferenzen einen Anstieg der Herzfrequenz. Dies geht aus dem unteren Teil der Abbildung 2 hervor. Ohne Procain (K I, vergleiche jeweils den ersten Punkt jedes Kurvenzuges) steigt die Herzfrequenz mit Erhöhung der Reizfrequenz von 2 auf 32 Hz um maximal 71 Schläge/min. Im Unterschied zu den Vagus-Effekten bleibt jedoch der Reizeffekt bis zu Procainkainzentrationen von 0,5 % deutlich erhalten, wenn man dabei berücksichtigt, daß der Herzfrequenzrückgang bei 0,2 und 0,5 % z.T. durch Procain selbst bedingt ist (vgl. erstes Diagramm "oHz"). Nach Auswaschen des Procains (K II) tritt die reizbedingte Herzfrequenzzunahme wieder auf.

Es ist also festzustellen, daß zur Blockade der Sympathicuseffekte im Durchschnitt zehnfach höhere Procainkonzentrationen als zur Blockade vagaler Efferenzen notwendig sind.

Um die Ausschaltung des vagalen und sympathischen Antriebs überblicken und um die Frequenzcharakteristiken der Kontrollkurven darstellen zu können, sind in den Reiz-Reaktions-Kurven der Abb. 3 dem Logarithmus der Reizfrequenz die jeweiligen prozentualen Herzfrequenzänderungen gegenübergestellt. Die Maximaleffekte unter Stimulation mit 32 Hz dienen als Bezugsgrößen (= 100 %).

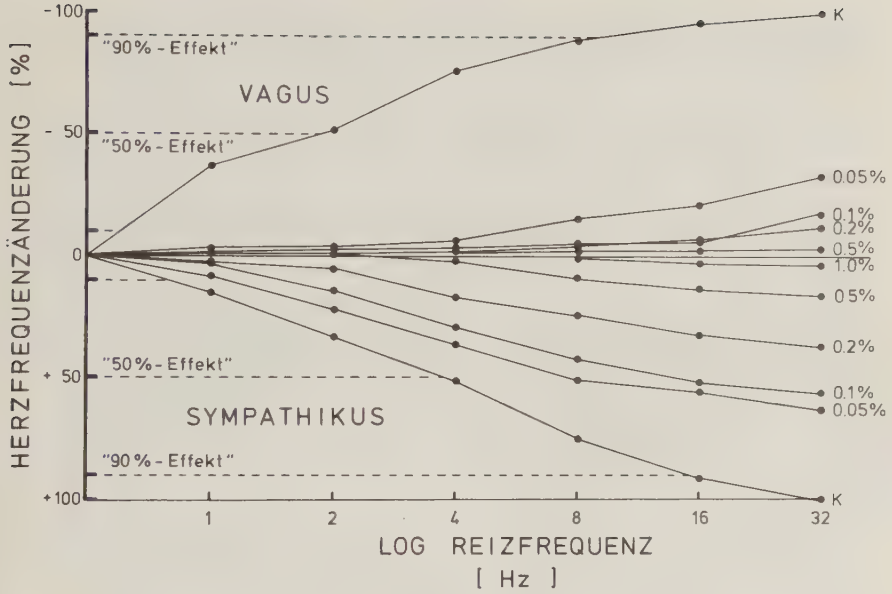


Abb. 3

Gegenüberstellung der Reizeffekte an Vagus und Sympathicus für verschiedene Procainkonzentrationen über das gesamte Reizfrequenzspektrum. Mittlere Prozentänderungen für jene 9 Versuche, bei denen Vagus- und Sympathicuseffekte am gleichen Tier getestet wurden. Die %-Angaben am rechten Bildrand beziehen sich auf die Procainkonzentration, K = Kontrolle vor Procaingabe.
Das divergierende Blockierungsverhalten beider Herzfrequenzeffekte ist deutlich zu erkennen. Die Blokadewirkung bei niedrigen Konzentrationen ist durch hohe Reizfrequenzen teilweise zu durchbrechen. Zu beachten ist ferner, daß der Blockadeeffekt am Vagus in einem engen Konzentrationsbereich stattfindet und höhere Konzentrationen als 0,05 % eine fast gleiche Blockadeeffektivität entfalten. Hingegen setzt die Blockade der Herzfrequenzzunahmen unter adrenergem Antrieb abgestuft ein.

Die Kontrollkurve der Vagusstimulation zeigt wie im Einzelbeispiel mit Einsetzen des Stimulus von 1 Hz einen Abfall der Herzfrequenz um über ein Drittel und strebt unter 32 Hz Reizfrequenz einer Sättigungsgrenze zu. Die Blockade der vagalen Herzfrequenzeffekte ist bei einer Grenzkonzentration von 0,05 % Procain praktisch voll ausgeprägt. Eine Konzentrationserhöhung bis auf das Zehnfache hat jedenfalls keinen wesentlich stärkeren Effekt. Demgegenüber sind die Ausfälle unter Stellatum-Reizung über den gleichen Konzentrationsbereich deutlich abstufbar. Offensichtlich sind also die blockierten Elemente des vagalen Übertragungssystems innerhalb eines engen Konzentrationsbereiches etwa gleich stark empfindlich, während die Procain-Empfindlichkeit der sympathischen Transmission stärker streut.[1)]

Will man die Wirkung von Procain auf beide Efferenzen vergleichen, ist ferner ihre unterschiedliche Frequenzcharakteristik zu berücksichtigen. Um diesen Aspekt zu verdeutlichen wurden in Abb. 3 die Reizfrequenzen, bei denen 50 bzw. 90 % der Effekte auftraten, besonders herausgestellt. Danach benötigt man für vergleichbare Effekte bei Stellatum-Reizung etwa die doppelte Reizfrequenz wie bei Reizung des N. vagus.

Betrachtet man die Procainblockade nach den reizfrequenzabhängigen Wirkungen anhand der 50- und 90%-Effekte, ergibt sich Abb. 4.

---

1) In Vorversuchen riefen Procainlösungen von 0,01 und 0,02 % keine Blockadewirkungen hervor, weshalb diese Konzentrationen nicht in die Reizserien einbezogen werden. Die vagalen Herzefferenzen dürften in dem Konzentrationsbereich zwischen 0,02 und 0,05 % Procain abgestuft ausfallen.

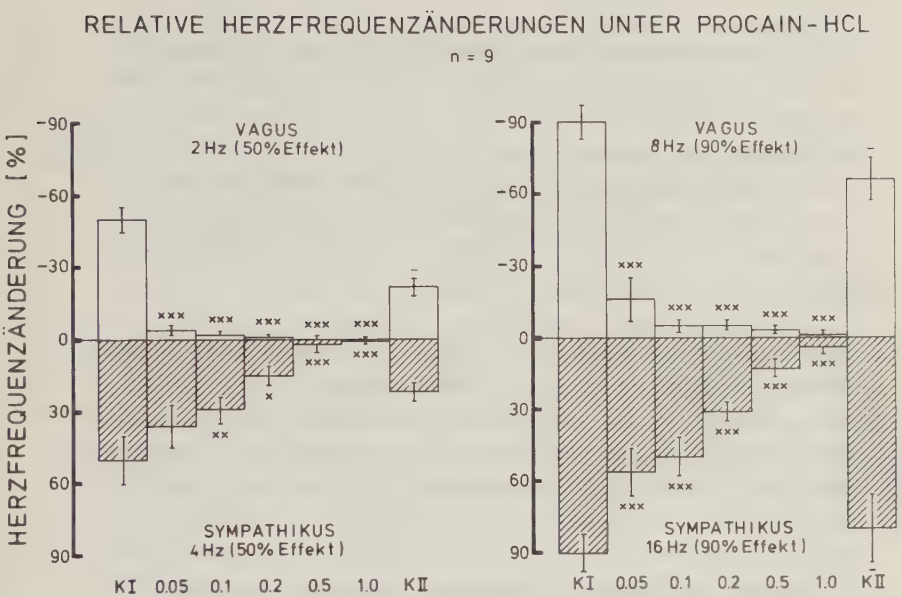


Abb. 4

Procainwirkung auf Herzfrequenzveränderungen bei Stimulation des Vagus mit 2 und 8 Hz bzw. des Sympathicus mit 4 und 16 Hz.
Mittelwerte und mittlere Fehler aus jenen 9 Versuchen, in denen jeweils beide Nerven geprüft wurden. Am unteren Bildrand sind die Procainkonzentrationen in % vermerkt, K I = Vorkontrolle, K II = Nachkontrolle. Das Säulendiagramm zeigt das unterschiedliche Reaktionsmuster: Die Vagusblockade tritt bei niedrigen Konzentrationen unvermittelt ein, während die Sympathicusausschaltung bei höheren Konzentrationen kontinuierlich abläuft. Die prozentualen Herzfrequenzzunahmen bei verschiedenen Konzentrationen verdeutlichen das Fehlen einer eindeutigen Grenzkonzentration.

Die Kontrollreizung (vgl. Abb. 3) dient als Bezugsgröße der 50- und 90 %-Effekte. 0,05 %-ige Procainlösung senkt die vagale Antwort von 50 auf 4 % Restwirkung ($2p < 0{,}005$); wohingegen der Sympathicus noch mit über 35 % reagiert und nicht signifikant gehemmt ist. Die adrenerge Reizantwort nimmt kontinuierlich ab, und erst 0,5 % Procain kann hier eine signifikante Blockade des 50 %-Effektes erzielen.

Bei den 90 %-Effekten sind zwar die Reizantworten beider Nerven bereits unter 0,05 % Procain signifikant gemindert, jedoch fallen die sympathischen Restreaktionen deutlich höher als die vagalen aus. Die sympathische Reizantwort sinkt konzentrationsabhängig, während die vagale Reaktion eine Abstufung vermissen läßt. Die Kontrollen nach Spülen der Pericardhöhle erreichen nicht ganz das Niveau der Vorkontrollen, belegen aber deutlich die örtliche Gebundenheit und die Reversibilität der Anästhesie.

Somit bestätigt sich die differenzierte Blockade auch bei einer Betrachtungsweise, die sich nicht an der Reizfrequenz, sondern am beobachteten Effekt ausrichtet. Vagale Herzefferenzen werden durch Procainkonzentrationen ab 0,05 % in einem engen Konzentrationsbereich blockiert, wohingegen die Ausschaltung adrenerger Herzfrequenzsteigerungen deutlich höhere Konzentrationen

erfordert, wobei die Blockade sich kontinuierlich entwickelt, wie aus den abgestuften Restreaktionen zu erkennen ist.

### 3.2 Blockade von Kontraktilitäts- und Blutdruckveränderungen

Unter den gewählten Versuchsbedindungen, d.h. bei Reizung des rechten Vagus bzw. des rechten Ganglion stellatum, bei unfixierten Herzfrequenzen und freier Einstellung des Blutdruckes, sind Veränderungen der Druckanstiegsgeschwindigkeiten im linken Ventrikel überwiegend als Sekundäreffekt der Kardioakzeleration bzw. Verlangsamung der Schlagfolge aufzufallen (DE GEEST et al. 1964, FURNIVAL et al. 1968a + b, 1973).

Die korrespondierenden Veränderungen von dP/dt max und des arteriellen Mitteldruckes in Tab. 3 zeigen folglich ähnliche konzentrationsabhängige Blockadebedingungen, und für beide Größen ergeben sich unter Vagus- bzw. Sympathicusstimulation die gleichen Signifikanzschranken wie zur Aufhebung der Herzfrequenzeffekte. Bei Reizung des N. vagus sind die 50- und 90 %-Effekte bei Procainkonzentrationen

VAGUS BLOCKADE

| | dP/dt max-Änderungen | | | | | | Änd. d. art. Mitteldruckes | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 Hz | | 8 Hz | | 32 Hz | | 8 Hz | | 32 Hz | |
| | abs | % | abs | % | abs | % | abs | % | abs | % |
| Kontr. | - 430 ± 80 | 52 | - 650 ± 120 | 78 | - 830 ± 130 | 100 | - 37 ± 6 | 80 | - 46 ± 6 | 100 |
| 0,05 % | - 80 ± 80 | 10 | - 180 ± 50 | 22 | - 260 ± 180 | 31 | - 11 ± 3 | 24 | - 17 ± 6 | 37 |
| 0,1 % | 0 ± 50 | 0 | - 80 ± 50 | 10 | - 190 ± 90 | 23 | - 8 ± 3 | 17 | - 11 ± 5 | 24 |
| 0,2 % | - 10 ± 30 | 1 | - 50 ± 40 | 6 | - 150 ± 80 | 18 | - 2 ± 2 | 4 | - 4 ± 4 | 9 |
| 0,5 % | 0 ± 30 | 0 | + 30 ± 30 | 4 | 0 ± 50 | 0 | - 2 ± 2 | 4 | - 2 ± 3 | 4 |
| 1,0 % | 0 | 0 | 0 | 0 | - 80 ± 30 | 10 | 0 ± 2 | 0 | 0 ± 3 | 0 |
| Kontr. | - 200 ± 50 | 24 | - 460 ± 100 | 55 | - 850 ± 150 | 102 | - 25 ± 6 | 54 | - 42 ± 9 | 91 |

SYMPATHICUS BLOCKADE

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kontr. | 210 ± 100 | 11 | 1.200 ± 300 | 63 | 1.900 ± 300 | 100 | 24 ± 7 | 48 | 50 ± 9 | 100 |
| 0,05 % | 250 ± 100 | 13 | 900 ± 250 | 47 | 1.400 ± 250 | 74 | 25 ± 7 | 50 | 40 ± 8 | 80 |
| 0,1 % | 120 ± 110 | 6 | 700 ± 200 | 37 | 1.200 ± 300 | 63 | 13 ± 4 | 26 | 29 ± 7 | 58 |
| 0,2 % | 100 ± 60 | 5 | 620 ± 200 | 33 | 1.100 ± 300 | 58 | 15 ± 4 | 30 | 30 ± 6 | 62 |
| 0,5 % | - 30 ± 40 | - 2 | 200 ± 50 | 11 | 210 ± 50 | 11 | 5 ± 5 | 10 | 12 ± 3 | 24 |
| 1,0 % | 0 ± 50 | 0 | 0 ± 70 | 0 | 70 ± 50 | 4 | 0 ± 2 | 0 | 6 ± 2 | 12 |
| Kontr. | 160 ± 100 | 8 | 700 ± 200 | 37 | 900 ± 230 | 47 | 15 ± 4 | 30 | 29 ± 5 | 58 |

Tab. 3 Gegenüberstellung des Blockadeverhaltens von dP/dt max. und mittleren arteriellen Blutdruck unter PLA. Mittelwerte, mittlere Fehler und %-Änderungen aus 9 Versuchen, bei denen Vagus und Sympathicus am gleichen Tier gereizt wurden. Maxima der Kontrollen = 100 %.

Ein Vergleich der jeweiligen %-Veränderungen zeigt, daß die Meßgrößen bei den angegebenen Procainkonzentrationen etwa parallel gehemmt bzw. blockiert werden.

$\frac{dt}{dt}$ max-Veränderungen sind mm Hg . $sec^{-1}$ und der arterielle Mitteldruck in mm Hg. angegeben.

über 0,05 % signifikant gesenkt. Es bestätigt sich der führende Einfluß der Herzfrequenz; arterieller Blutdruck und Kontraktilität können hier als abhängige Größen betrachtet werden. Bei Stimulation beider Herznerven lassen sich somit alle drei o.g. Parameter jeweils selektiv und reversibel durch PLA bei verschiedenen Procainkonzentrationen ausschalten.

### 3.3 Reflexblockade durch pericardiale Lokalanästhesie

In den bisher geschilderten Versuchen wurde die Efferentenaktivität durch Elektrostimulation des Vagus bzw. Sympathicus hervorgerufen. Um zu überprüfen, ob der natürliche Aktionspotentialstrom bei gleichen Konzentrationen blockiert wird, testeten wir in Einzelversuchen die Ausschaltung depressorischer Herzreflexe durch PLA. Die Reflexe wurden ausgelöst durch 1. Stimulation des N. depressor bzw. des Carotis-Sinus-Nerven und 2. Barorezeptorenerregung über Erhöhung des arteriellen Blutdruckes. Bei drei Tieren wurde der linke Carotis-Sinus-Nerv, bei einem Tier der rechte Nerv depressor gemäß den Angaben der Tab. 1 gereizt. Unter Kontrollbedingungen sank die Herzfrequenz um 26 %. PLA mit 0,05 % Procain schwächte die erzielbare Herzfrequenzsenkung deutlich ab und unter 0,1 %-igem Procain war die Reizantwort mit einer Herzfrequenzabnahme von nur noch 2 % fast vollständig blockiert.

Die Drucksteigerung im arteriellen System zur Barorezeptorenerregung erfolgte durch Füllung eines Ballonkatheters in der Aorta (n = 9) oder durch Zuziehen einer Aortenschlinge (n = 4). In 7 Versuchen gelang es verwertbare Kontrollen zu erzielen. Eine Procainkonzentration von 0,2 % bewirkte bei 6 Reizungen eine vollständige Blockade. Als Folge der Barorezeptorenerregung bzw. durch direkte Afferentenstimulation bedingt, sollte die Herzfrequenz über eine Aktivitätssteigerung parasympathischer Efferenzen (LEVY et al. 1966a) fallen. Bei einem Anstieg des Blutdruckes über Kontrollniveau wird nach GLICK & BRAUNWALD (1965) die reflektorische Herzfrequenzabnahme nur über parasympathische Nerven vermittelt und eine reziproke Abnahme der sympathischen Aktivität spielt keine Rolle. Die reflektorische Herzfrequenzabnahme fällt daher bei gleichen Procainkonzentrationen aus wie die Reizantwort einer Vagusstimulation. Die Versuchsergebnisse belegen also, daß bei PLA mit einer Procainkonzentration von 0,05 bis 1 % nicht nur der durch direkte elektrische Stimulation provozierte vagale Impulseinstrom blockiert wird, sondern, daß auch reflektorisch verursachte Veränderungen der spontanen Efferentenaktivität verhindert werden.

## 4. Methodenkritik

Zur methodischen Absicherung und Überprüfung der differenzierten Vagus- und Sympathicusblockade variierten wir neben dem Aktionspotentialeinstrom in den efferenten Herznerven (s. 3.3) die Versuchsbedingungen unter zwei weiteren Gesichtspunkten:

4.1 der Einwirkungszeit, denn sie bildet neben den pH-Wert und der Temperatur des Procains eine wichtige steuerbare Funktionsdeterminante lokalanästhetischer Potenz.

4.2 der Narkosenebenwirkungen, die die Reizantworten und das autonome Gleichgewicht verschieben können.

### Zu 4.1 Überprüfung der Procaineinwirkungszeiten

In den bisher geschilderten Versuchen wurde 10 min nach Instillation der jeweils untersuchten Procainlösung in die Pericardhöhle mit den Stimulationen begonnen. Es stellte sich die Frage, ob diese Einwirkungszeit ausreichte, werden doch in der Literatur z.T. wesentlich längere Versuchszeiten angegeben. RUD (1961) wählt am isolierten Nerv bei der Bestimmung minimaler Blockierungskonzentrationen Einwirkungszeiten zwischen 6 und 8 Stunden.

KIRKPATRICK & LOMAX (1970) stellten nach 28 min eine Abnahme des Aktionspotentials um die Hälfte fest, betonen aber zugleich die Variabilität des Blockadeeintrittes.

Um zu überprüfen, ob längere Einwirkungszeiten des Lokalanästhetikums das Ausmaß der Reizeffekte eventuell stärker verschieben, wurde bei zwei Tieren die Elektrostimulation nach 25 - 32 min wiederholt. Die Versuche umfaßten Reizungen des Vagus und des Ganglion stellatum mit Konzentrationen von 0,01 bis 0,2 % Procain. Die absoluten Herzfrequenzdifferenzen beider Reizserien lagen dicht beieinander, und es ließ sich keine stärkere Blockadewirkung nach einer verlängerten Procaineinwirkungszeit feststellen. Das Maximum der Procainwirkung ist daher bereits innerhalb von 10 min errreicht und längere Einwirkungszeiten scheinen nicht erforderlich zu sein. Der schnelle Blockadeeintritt wird auch durch Beobachtungen an Herzafferenzen bestätigt. PASCH (1979) konnte bei methodengleicher PLA die Spontanaktivität myelinisierter afferenter Fasern bereits innerhalb von 13 - 103 sec (im Mittel nach 37 sec) ausschalten. Eine Procaineinwirkungszeit von 10 min ist daher zur Blockade von Herzefferenzen als ausreichend zu betrachten.

zu 4.2 Blockadeversuche bei decerebrierten Tieren

Die Ausschaltung des Zentralnervensystems bei Blockadeversuchen an efferenten Herznerven kann aus mehreren Gründen bedeutsam sein. Nach SCHAD & SELLER (1975) steigert Chloralose in einer Dosierung von 40 - 60 mg/kg bei der Katze die Aktivität sympathischer Efferenzen, was sich

auf die Herzfrequenz auswirken kann. Bei noch unvollständiger Blockade der Herznerven könnte zudem die Auslösung gegensteuernder Reflexe einen Blockadeerfolg vortäuschen. Zur Ausschaltung möglicher Störfaktoren wurden deshalb 20 Reizversuche an 5 decerebrierten Tieren vorgenommen. Die ermittelten Procainkonzentrationen weichen nicht von denen unter Chloralosenarkose ab. Bei allen 5 Tieren (13 Einzelreizungen) stellte sich bei Procainkonzentrationen ab 0,05 % eine Vagusblockade ein. Zwischen 0,2 % und 0,5 % Procain waren zur Blockade der adrenergen Herzfrequenzeffekte (7 Einzelreizungen) erforderlich. Die differenzierte Vagus- und Sympathicusblockade bestätigt sich auch am decerebrierten Tier, so daß Narkosenebenwirkungen oder Reflexüberlagerungen wohl keinen entscheidenden Einfluß ausüben dürften.

## 5. Diskussion

Nach unseren Beobachtungen lassen sich die elektrisch wie reflektorisch induzierten vagalen und sympathischen Antriebe auf das Herz durch PLA mit Procain reversibel und differenziert blockieren. Änderungen von Herzfrequenz, Kontraktilität und arteriellem Blutdruck werden parallel in den jeweiligen Konzentrationsbereichen ausgeschaltet, wobei zur vollständigen Blockade sympathischer Antriebe etwa 10-fach höhere Procainkonzentrationen nötig sind als zur Blockade vagaler.

Es überrascht zunächst, daß sich die vagale Blockade relativ geringfügig auf das Herzfrequenzniveau auswirkt. Die Herzfrequenz erhöht sich nämlich unter Vagolyse mit 0,05 % Procain im Mittel nur um 12 Schläge/min, und fällt unter Sympathicolyse bei 0,5 % nur um 20 Schläge/min ab. Zumindest beim Hund wurden nach Durchtrennung beider Vagii wie auch nach Vagolyse mit Atropin weit stärkere Herzfrequenzanstiege beschrieben (SAMAAN 1935, ATKINS & HORWITZ 1977). Bei dem Vergleich ist jedoch zu bedenken, daß beim Hund im Unterschied zur Katze der Vagustonus bei weitem überwiegt (SCHER 1977), so daß ihm bei entsprechend niedriger Ausgangsherzfrequenz ein weiter Spielraum für pharmakologisch oder elektrisch induzierte Herzfrequenzsteigerungen zur Verfügung steht. In den vorliegenden Versuchen an der Katze ist dieser Spielraum bei Ausgangsherzfrequenzen um 170 Schläge/min

sicher eingeschränkt. Dieser Frage ist in zusätzlichen Versuchen an 11 Katzen in Lachgasnarkose nachgegangen worden. Die Ausgangsherzfrequenz lag hier mit 140 Schlägen/min deutlich niedriger und nahm unter Vagolyse durch PLA mit 0,05 % Procain um 34 Schläge/min durch die i.v. Injektion von Atropin (0,25 mg/kg) um 39 Schläge/min zu. Zwischen beiden Herzfrequenzzunahmen bestand kein signifikanter Unterschied. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausgangsbedingungen hinsichtlich der Herzfrequenz beider Versuchsreihen ist deshalb der Schluß berechtigt, daß durch PLA mit 0,05 % Procain eine vollständige kardiale Vagolyse zu erzielen ist.

Die zusätzliche Ausschaltung adrenerger Antriebe bei Procainkonzentrationen von 0,5 und 1,0 % führt zu einem Abfall der Herzfrequenz von 170 auf 145 Schläge/min (Abb. 2). Auch hier sind offensichtliche Unterschiede zum Herzfrequenzverhalten des Hundes unter Sympathikolyse festzustellen, dessen Herzfrequenz unter Propanolol konstant bleibt (ATKINS & HORWITZ 1977). Die verschiedenen Reaktionen nach pharmakologischer Sympathikolyse dürften auch hier auf die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen zurückzuführen sein, denn die Ausgangsherzfrequenz liegt beim Hund deutlich niedriger als bei der Katze, so daß der Spielraum für Herzfrequenzabnahmen beschnitten ist. Bei Menschen schließlich, mit einem noch ausgeprägteren Vagotonus als der Hund (SCHER et al. 1972), führt die pharmakologische Rezeptorenblockierung mit Propanolol und Atropin beim Herzgesunden zu einem Frequenzanstieg auf 102 Schläge/min. Beim Herzkranken bleibt die Herzfrequenz aufgrund

des gestiegenen Sympathikotonus und der höheren Ausgangslage konstant oder sinkt leicht (JOSE 1966). Die Richtung und das Ausmaß der Herzfrequenzveränderungen bei der Ausschaltung autonomer Herznerven unter gegebenen experimentellen Bedingungen wird also im einzelnen von dem jeweiligen Verhältnis vagaler und sympathischer Antriebe auf das Herz, dem "autonomic tuning" (GLICK & BRAUNWALD 1965, LEVY 1972, SCHER 1977), abhängen. Für die experimentelle Analyse dieses Problems ist es deshalb von Interesse, daß es nach den vorliegenden Beobachtungen durch Wahl einer geeigneten Procainkonzentration im Pericard möglich ist, beide Antriebe auf das Herz lokal und reversibel voneinander zu trennen.

Über die Ursache der differenzierten Blockade lassen sich aufgrund der eigenen Versuche nur Vermutungen anstellen. Zunächst dürften direkte Procaineffekte auf das Reizleitungsgewebe (WASHIZU 1972) wohl keine Rolle spielen, denn die Wirkung setzt innerhalb weniger Minuten nach Einspülen des Procains in den Pericardbeutel ein, so daß die Substanz kaum an subendo- oder intrakardial gelegene Strukturen diffundieren kann. Zudem sprechen auch die geringfügigen Wirkungen auf Blutdruckamplitude und Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel gegen eine nennenswerte Abnahme der Inotropie des Myocards, die bei Ausbreitung des Procains im Herzmuskel zu erwarten wäre (DUDZIAK & LOCHNER 1965, DELEZE & THORENS 1970, THORENS 1971). Unwahrscheinlich ist wohl auch, daß Procain eine systemische Wirkung über Aufnahme in den Kreislauf

entfaltet, denn ebenso rasch wie die Herzfrequenzeffekte innerhalb einiger Minuten nach Einspülen in die Pericardhöhle blockiert werden, kehren sich die Wirkungen um, wenn das Lokalanästhetikum ausgespült wurde. Der arterielle Procainblutspiegel sinkt zwar beim Menschen innerhalb von 15 min um die Hälfte, jedoch wird Procain im tierischen Plasma 4 - 20 mal langsamer abgebaut (DE JONG 1977). So bildet sich eine durch Procain hervorgerufene cardiovaskuläre Depression beim Hund erst nach ca. 1 Stunde zurück (STEWART et al.1963).

Demgegenüber ist die Bedeutung subepicardial, d.h. oberflächlich liegender neuronaler Strukturen für die Steuerung von Herzfrequenz und Inotropie experimentell gut belegt. Nach oberflächlicher Abtragung des Epicards oder nach einer nur 0,25 mm tiefen Koagulationsnekrose mit Phenol wurde ein totaler Ausfall neuraler Einflüsse in dem behandelten Bereich beschrieben (SZENTVANYI et al. 1967, RANDALL et al. 1968a + b, 1972). Diese Beobachtungen und die kurzen Anschlagszeiten und Abklingzeiten der PLA mit Procain sprechen deshalb primär für eine lokale Blockade subepicardial gelegener Nervenelemente.

Unter dem Blickwinkel der um eine Zehnerpotenz verschiedenen Blockierungskonzentration vagaler und sympathischer Efferenzen stellt sich aber die Frage nach der morphologischen Grundlage dieser differenzierten Blockierbarkeit. Drei Deutungsmöglichkeiten bieten sich an, von denen allerdings die letzte die wahrscheinlichste ist:

1. Aufgrund abweichender Verläufe vagaler und sympathischer Nerven beim Eintritt in das Herz ist der Wirkort für das Procain unterschiedlich gut zugänglich. 2. Vagale und sympathische Efferenzen werden in Faserkategorien mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten und somit je nach Myelinisierungsgrad abgestufter Empfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika geleitet. 3. Es bestehen grundsätzliche Unterschiede bezüglich des Wirkortes des Procains durch bevorzugte Blockade der synaptischen Transmission in kardialen vagalen Ganglien im Gegensatz zur Blockade der axonalen Leitung im Falle der sympathischen Efferenzen.

Zu 1. Diese Möglichkeit ist prinzipiell unwahrscheinlich; weil vagale und sympathische Nervenanteile sich schon extrakardial vermischen und mit den Gefäßen als sympathico - vagale Nerven in den Herzbeutel eintreten (ANUFRIEW 1928, MCKIBBEN & GETTY 1968, KAYE et al. 1970). Nach kurzem, variablem Verlauf unter dem Epicard verteilen sie sich zu den verschiedenen subepicardialen Plexi ohne sich morphologisch oder neurophysiologisch voneinander trennen zu lassen (HILLARP 1960, HIRSCH et al. 1964, COOPER 1965).

Zu 2. Ebensowenig lassen sich die Konzentrationsunterschiede bei der differenzierten Blockade vagaler und sympathischer Fasern durch abweichende Myelinisierungsgrade erklären, obschon die Markscheidenbildung eine entscheidende Determinante der Blockierungswirkung der Lokalanästhetika ist. Bei den sympathischen Efferenzen handelt es sich mit Sicherheit um postganglionäre C-Fasern mit Leitungsgeschwindigkeiten um 1 m/s (HILLARP 1960, SKOK 1973). Für diese Faserkategorie

wurden am isolierten Nervenpräparat Blockierungskonzentrationen zwischen 0,01 und 0,03 % Procain ermittelt (NATHAN & SEARS 1961, RITCHIE 1971, FRANZ & PERRY 1974). Unter pericardialer Procainanästhesie sind allerdings den eigenen Beobachtungen nach mit 0,5 % Procain weit höhere Konzentrationen zur Sympathicusausschaltung erforderlich. Dies überrascht aber nicht, da die Diffusionsstrecken unter PLA wesentlich länger als am isolierten Nerven sind und entsprechend die lokalen Procainkonzentrationen am Wirkort weit niedriger als in der Pericardlösung sind. Bei gleicher Methodik wie in den vorliegenden Versuchen war zur reversiblen Blockade nicht - myelinisierter vagaler C-Faser-Afferenzen (Leitungsgeschwindigkeit 1 m/s) 0,1 bis 0,5 % Procain erforderlich (WIEBE 1979); zur Blockade myelinisierter A-delta-Fasern (Leitungsgeschwindigkeiten im Mittel 18 m/s) liegen die Blockierungskonzentrationen mit Procainwerten bis zu 1,0 % deutlich höher (PASCH 1979).

Die Blockade der sympathischen Efferenzen läßt sich also zwanglos mit der Leitungsunterbrechung in postganglionären C-Fasern in Zusammenhang bringen, zumal die Reizeffekte konzentrationsabhängig, sukzessiv blockiert werden (vgl. Abb. 3), worin die von uns und auch von anderer Seite (NATHAN & SEARS 1961, FRANZ & PERRY 1974) beobachtete unterschiedlich starke Empfindlichkeit der einzelnen Nervenfasern zum Ausdruck kommen. Da aber die präganglionären vagalen Efferenzen in myelinisierten B-Fasern (Leitungsgeschwindigkeiten 3 - 15 m/s) geleitet werden (MC ALLEN & SPYER 1975), würde man relativ höhere Blockierungs-

konzentrationen für diese Faserkategorie, auf keinen Fall jedoch eine so ausgeprägte um eine Zehnerpotenz niedrigere Blockierungskonzentration erwarten.[1)]

Zu 3. Da die unter 1 und 2 erörterten Faktoren die differenzierte Blockierbarkeit vagaler und sympathischer Antriebe nicht zu erklären vermögen, gewinnt die letzte Möglichkeit, d.h. die bevorzugte Hemmung der synaptischen Transmission der vagalen Efferenzen an Wahrscheinlichkeit. Die vagalen Ganglien liegen subepicardial in Höhe der Herzbasis (SUMMERFIELD & COAKLEY 1958, SKOK 1973); sie kommen also in unseren Versuchen mit Procain in Kontakt. Ferner besteht ein allgemeiner Konsensus über die weit größere Empfindlichkeit der synaptischen im Vergleich zur axonalen Transmission bei pharmakologischen Interventionen mit Lokalanästhetika (DE JONG 1977). Durch Elektrostimulation des Vagus ausgelöste Herzfrequenz- und Blutdruckeffekte werden nach i.v. - Injektion von Procain (2 - 10 mg/kg) stark gehemmt bzw. völlig unterdrückt, obwohl die postsynaptischen Elemente auf Acetylcholin und Physostigmin unverändert reagieren (BOVET & BOVET-NITTI 1948, ATANACKOVIC & DALGAARD-MIKKELSEN 1951). Zwar wurden in diesen Versuchen weder Blutspiegel für Procain bestimmt, noch sein Einfluß

---

1) AGOSTONI et al.(1957) ordnen nach histologischen Studien die präganglionären Vagusfasern der Katze der C-Faser-Kategorie zu. Aber auch unter dieser Annahme ließe sich die Konzentrationsdifferenz nicht erklären, da dann gleiche Faserarten betroffen wären. Auf alle Fälle scheinen Speciesunterschiede zu bestehen (EVANS & MURRAY 1954, DENNIS et al. 1971).

auf die axonale Transmission untersucht. Dennoch ist eine bevorzugte Blockierung der synaptischen Transmission als Ursache der beschriebenen Vagusblockade anzunehmen, weil sich nämlich zeigen ließ, daß zumindest die C-Faser Potentiale im N. saphenus der Katze sich nur um maximal 50 % hemmen lassen, wenn Lidocain in der höchsten nicht tödlichen Dosis infundiert wurde (DE JONG & NACE 1974). Mit der i.v. Procaingabe in einer Dosierung von 4-5mg/kg läßt sich die axonale Leitung kaum beeinflussen, wohingegen die Übertragung mono- und polysynaptischer spinaler Reflexe stark beeinträchtigt ist (DE JONG 1977). Es spricht deshalb vieles dafür, daß die differenzierte Blockierbarkeit und damit funktionelle Trennbarkeit vagaler und sympathischer efferenter Einflüsse mit der bevorzugten Blockade der Impulstransmission in vagalen Ganglien in Zusammenhang steht.

Die in der Einleitung aufgeworfenen drei Fragen lassen sich also zusammenfassend wie folgt beantworten: 1.) Nach der vorliegenden Studie ist es möglich, durch pericardiale Lokalanästhesie den efferenten vagalen Antrieb auf das Herz unter Erhaltung der sympathischen Antriebe selektiv und reversibel auszuschalten. 2.) Mit durchschnittlich 0,05 % Procain für die Blockade vagaler, aber 0,5 % Procain für die Blockade sympathischer Efferenzen, liegen die Konzentrationen um den Faktor 10 auseinander. 3.) Allen Anschein nach hängt die differenzierte Blockade und der Ausfall vagaler Reizeffekte bei niedrigeren Procainkonzentrationen von der frühen Unterdrückung der synaptischen Transmission durch PLA in den vagalen Ganglien ab.

Doch wo auch immer die Kausalfaktoren der differenzierten Blockade liegen mögen, machen die Versuche deutlich, daß die pericardiale Lokalanästhesie als ein methodisch einfaches Verfahren bei der Ausschaltung von Herzefferenzen ergänzend neben chirurgische Denervierungen und pharmakologischen Sympathico- oder Vagolysen treten kann. Sie hat gegenüber den anderen Verfahren den Vorteil selektiv, d.h. auf das Herz beschränkt und reversibel zu sein.

## 6. Zusammenfassung

In den vorliegenden Versuchen sollte geprüft werden, ob man durch pericardiale Lokalanästhesie mit verschiedenen Procainkonzentrationen sympathische und vagale Herzefferenzen differenziert und reversibel blockieren kann. Da sich die Aktionspotentiale myelinisierter und nicht- myelinisierter vagaler Herzafferenzen unter pericardialer Lokalanästhesie mit unterschiedlichen Procainkonzentrationen unterdrücken lassen, wollten wir an den efferenten Herznerven prüfen inwieweit diese Methode auch hier selektive Ausschaltungen gestattet.

Bei 13 Katzen in Chloralosenarkose und 5 decerebrierten Tieren wurde Procain-Hydrochlorid in Konzentrationen von 0,05 - 1,0 % über einen implantierten Katheter in die Pericardhöhle instilliert. Der Blockadeeffekt wurde an dem Verhalten von Herzfrequenz, Blutdruck sowie der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel bei Reizung des distalen Stumpfes eines N. vagus bzw. eines Ganglion stellatum gemessen. Die Nerven wurden maximalen Stimuli ausgesetzt, wobei die Reizfrequenzen 1 - 32 Hz betrugen. Reizzeit und Impulsdauer blieben unverändert. In Einzelversuchen wurde zusätzlich die Spontanaktivität in den efferenten Herznerven indirekt durch Reizung des N. depressor bzw. des Carotis-Sinus-Nerven variiert. Aus den Reizantworten, d.h. aus den Änderungen von Herzfrequenz, Blutdruck und maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel wurden Reizfrequenz-Reaktionskurven für die untersuchten Procainkonzentrationen aufgestellt.

In allen Versuchen waren zur Blockade sympathischer Efferenzen etwa zehnfach höhere Procainkonzentrationen nötig als zur Blockade vagaler Efferenzen. Bereits unter pericardialer Lokalanästhesie mit 0,05 % Procain stellte sich bei unveränderter adrenerger Reizantwort eine Vagolyse ein und die Abnahmen von Herzfrequenz, Blutdruck und dP/dt max als Folgen einer Vagusstimulation blieben aus. Die Blockade vagaler Herzefferenzen mit 0,05 % Procain setzte sich bei allen Reizfrequenzen durch und eine Konzentrationserhöhung auf 0,5 % bewirkte keine stärkere Blockade. Konzentrationen ab 0,2 % Procain ließen die spontane Herzfrequenz zwar sinken, aber zur Ausschaltung sympathischer Stimulationswirkungen waren mit 0,5 % Procain im Durchschnitt 10-fach höhere Konzentrationen erforderlich als zur vergleichbaren Blockade vagaler Efferenzen.

In Einzelversuchen ließ sich die differenzierte Blokkade auch bei decerebrierten Tieren nachweisen. Zudem konnte gezeigt werden, daß der in den Herznerven geleitete natürliche efferente Impulsstrom bei den gleichen Procainkonzentrationen unterbunden wurde wie der durch Elektrostimulation hervorgerufene.

Die procainbedingte Leitungsblockade ließ sich durch Ausspülen des Procains aus der Pericardhöhle innerhalb weniger Minuten aufheben. Die Blockade der Herz-

efferenzen war somit reversibel und die Procainwirkung lokal begrenzt. Das Lokalanästhetikum greift deshalb wahrscheinlich an subepicardialen neuralen Elementen an.

Durch pericardiale Lokalanästhesie ist es demnach möglich, cardiale Efferenzen differenziert und reversibel zu blockieren, d.h. efferente vagale und sympathische Antriebe auf das Herz funktionell voneinander zu trennen. Die Selektivität durch die lokale Beschränkung auf die Herznerven wie auch die Reversibilität des Verfahrens sind interessante Eigenschaften für die Anwendung der Methode zum Studium reflektorischer Herz- und Kreislaufwirkungen.

## 7. Literaturverzeichnis

Agostoni, E., Chinnock, J.E., De Burgh Daly, M. & Murray, J.G.: Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. J. Physiol. (Lond.) 135, 1957, 182-205

Anufriew, W.N.: Die Herznerven der Katze. Z. Anat. 86, 1928, 639-654

Atanackovic, D. & Dalgaard - Mikkelsen, Sv.: Contributions á la pharmacologie de la Procaine Arch. int. pharmacodyn, 85, 1951, 1-16

Atkins, J.M. & Horwitz, L.D.: Cardiac autonomic blockade in exercising dogs J. Appl. Physiol. 42, 1977, 878-883

Bovet, D. & Bovet - Nitti, F.: Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. Karger, Basel 1948

Cooper, T.: Terminal innervation of the heart. in: Nervous control of the heart, ed.: Randall, W.C., Williams & Williams 1965, 130-153

DeGeest, H., Levy, M.N. & Zieske, H.: Negative inotropic effect of the vagus nerves upon the canine ventricle. Science 144, 1964, 1223-1225

de Jong, R.H.,: Local Anesthetics
Springfield, Ill., Charles C. Thomas 1977

de Jong, R.H. & Nace, R.A.: Nerve impulse conduction during intravenous lidocaine injection.
Anesthesiology 29, 1974, 226-230

Déléze, J. & Thorens, S.: Effect de la procaine sur la contraction et la contracture du muscle cardiaque de Mouton in vitro.
J. Physiol. (Paris) 62, 1970, 144

Dennis, M.J., Harris, A.J., Kuffler, S.W.: Synaptic transmission and its duplication by focally applied acetylcholine in parasympathetic neurons of the heart of the frog.
Proc. R. Soc. Lond. (B), 177, 1971, 509-539

De Waele, H. & van de Velde, J.: The epicardium origin of vagal reflex
J. of Physiol. (Brit.) 60, 1937, 60-61

Dudziak, R. & Lochner, W.: Über die Wirkung des Procain und des Ca-Entzuges auf den Sauerstoffverbrauch und die elektro-mechanische Kopplung des Warmblüterherzens
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 285, 1965, 160-168

Evans, D.H.L. & Murray, J.G.: Histological and functional studies on the fibre composition of the vagus nerve in the rabbit.
J. Anat. 88, 1954, 320-337

Felix, W.: Herzbeutel und Herztätigkeit. Versuch künstlich gesetzte Herzfehler chirurgisch zu beeinflussen. Dt. Z. f. Chir. 190, 1925, 178-239

Franz, D.N. & Perry, R.S.: Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. J. Physiol. (Lond.) 236, 1974, 193-210

Furnival, C.M., Linden, R.J. & Snow, H.M.: Response to stimulation of the cardiac sympathetic nerves. J. Physiol. 197, 1968a, 74-75

diess.: The response of left ventricle to stimulation of the vagus nerve. J. Physiol. (Lond.) 198, 1968b, 100

diess.: Chronotropic and inotropic effects on the dog heart of stimulating the efferent cardiac sympathetic nerves. J. Physiol. 230, 1973, 137-153

Glick, G. & Braunwald, E.: Relative roles of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the reflex control of the heart rate. Circ. Res. 16, 1965, 363-375

Harman, M.A. & Reeves, T.J.: Effects of efferent vagal stimulation on atrial and ventricular function. Am. J. Physiol. 215, 1968, 1210-1218

Hillarp, N.A.: Peripheral autonomic mechanisms
in: Handbook of Physiology Vol. II, 979-1003,
eds. Field, J., Magoun, H.W. & Hall, V.E., Wash.
1960

Hirsch, E.F., Nigh, C.A., Kaye, M.P. & Cooper, T.: Terminal innervation of the heart.
Arch. Path. 77, 1964, 179

Jarisch, A.: Vom Herzen ausgehende Kreislaufreflexe.
Archiv Kreislaufforschung 7, 1940, 260-275

José, A.D.: Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man.
Am. J. Cardiol. 18, 1966, 476-478

Kaye, M.P., Geesbreght, J.M. & Randall, W.C.: Distribution of autonomic nerve to the canine heart.
Am. J. Physiol. 218, 1970, 1025-1029

Kirkpatrick, W.E. & Lomax, P.: Comparison of the effects of procaine, chlorpromazine and their quaternary derivatives on nerve action potentials.
Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1, 1970, 149-156

Levy, M.N., Ng. M., Lipman, R.I. & Zieske, H.: Vagus nerves and baroreceptor control of ventricular performance.
Circ. Res. 18, 1966a, 101-107

Levy, M.N., Ng, M. L. & Zieske, H.: Functional distribution of the peripheral cardiac sympathetic pathways. Circ. Res. 19, 1966b, 650-662

Levy, M.N.: Complexity of the neural regulation of the cardiovascular system. Fed. Proc. 31, 1197-1198, 1972

McAllen, R.M. & Spyer, K.M.: The location of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the medulla of the cat. J. Physiol. 258, 1976, 187-204

McKibben, J.S. & Getty, R.: A comparative morphologic study of the cardiac innervation in domestic animals. Am. J. Anat. 122, 1968, 545-554

Nathan, P.W. & Sears, T.A.: Some factors concerned in differential nerve block by local anaesthetics. J. Physiol. 157, 1961, 565-580

Pasch, U.: Blockade vagaler myelinisierter Afferenzen durch pericardiale Lokalanästhesie mit Procain. Diss. Düsseldorf 1979

Rand, M.J. & Wilson, J.: The actions of some adrenergic neurone blocking drugs at cholinergic junctions. Eur. J. Pharmacol. 1, 1967, 210-221

Randall, W.C., Szentivanyi, M., Pace, J.B., Wechsler, J.S. & Kaye, M.P.: Patterns of sympathetic nerve projections onto the canine heart.
Circ. Res. 22, 1968a, 315-323

Randall,. W.C., Wechsler, J.S., Pace, J.B. & Szentivanyi, M.: Alterations in myocardial contractility during stimulation of the cardiac nerves.
Am. J. Physiol. 214, 1968b, 1205-1213

Randall,.W.C., Armour, J.A., Geis, W.P. & Lippincott, D.B.: Regional cardiac distribution of the sympathetic nerves.
Fed. Proc. 31, 1972, 1199-1209

Reighart, J. & Jennings, H.S.: Anatomy of the cat.
Henry Holt & Comp., New York 1935

Ritchie, J.M. & Greengard, P.: On the mode of action of local anesthetics.
Ann. Rev. Pharmacol. 6, 1966, 405-430

Ritchie, J.M.: The mechanism of action of local anesthetic agents. Int. Encyclopedia of Pharmacol. and Therapeutics, Section 8, 1971,
Pergamon Press, Oxford, 131-166

Rud., J.: Local anesthetics.
Acta Physiol. Scand. 51, Suppl. 178,
Coppenhagen 1961

Samaan, A.: The antagonistic cardiac nerves and heart rate.
J. Physiol. 83, 1935, 332-340

Schad, H. & Seller, H.: A method for recording nerve activity in unanesthetized, freely moving cats.
Brain Res. 100, 1975, 425-430

Scher, A.M.: Carotid and aortic regulation of arterial blood pressure.
Circ. 56, 1977, 521-528

Scher, A.M., Ohm, W.W., Baumgarner, K., Boynton, W. & Young, A.C.: Sympathetic and parasympathetic control of heart rate in the dog, baboon and man.
Fed. Proc. 31, 1972, 1219-1225

Siegel, S.: Nonparametric statistics
McGraw-Hill Comp., New York, Toronto, London 1956

Skok, V.J.: Physiology of autonomic ganglia.
Igaku Skoin Tokyo 1973

Sleight, P., Lall, A. & Muers, M.: Reflex cardiovascular effects of epicardial stimulation by acetyl-strophanthidin in dogs.
Circ. Res. 25, 1969, 705-711

Stewart, D.M., Rogers, W.P., Mahaffey, J.D., Witherspoon, S. & Woods, E.F.: Effect of local anesthetics on the cardiovascular system of the dog.
Anesthesiology 24, 1963, 620-624

Strichartz, G.: Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics.
Anesthesiology 45, 1976, 421-442

Strobel, G.E. & Bianchi, C.P.: The effects of pH gradients on the uptake and distribution of C-14 procaine and lidocaine in intact and desheathed sciatic nerve trunks.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 172, 1970, 18-33

Summerfield K. T. & Coakley, J.B.: The intrinsic nerve cells of the cardiac atria of mammals and man.
J. Anat. 92, 1958, 353-377

Szentivanyi, M., Pace, J.B., Wechsler, J.S. & Randall, W.C.: Localized myocardial responses to stimulation of cardiac sympathetic nerves.
Circ. Res. 21, 1967, 691-702

Thorens, S.: Electrical and mechanical effects of procain on mammalian heart muscle.
Pflügers Arch. 324, 1971, 56-66

Washizu, Y.: Analysis of effects of procaine and some ions on Guinea pig cardiac action potentials
Arch. int. Pharmacodyn. 195, 1972, 260-271

Wiebe, H.: Blockade vagaler C-Faser-Afferenzen durch pericardiale Lokalanästhesie mit Procain an Katzen.
(Diss. in Vorbereitung) Düsseldorf 1979

Herrn Prof. Dr. J. O. Arndt möchte ich für seine hilfreiche Unterstützung während der gesamten Arbeit danken. Durch seine Anregungen und weiterführenden Überlegungen hat er wesentlich zum Gesamtergebnis beigetragen.

Herrn L. F. Samodelov bin ich für die tatkräftige Mitarbeit und technische Hilfe bei der Versuchsdurchführung dankbar.

Frau E. Pütz und Frau A. Nebert danke ich für die Fertigstellung der Zeichnungen.

Die technischen und finanziellen Mittel wurden vom Sonderforschungsbereich 30 (Kardiologie), Düsseldorf, zur Verfügung gestellt, auch für diese Unterstützung möchte ich mich bedanken.

Lebenslauf

Am 15. Juli 1949 wurde ich, Michael Pohl, als Sohn des Kaufmannes Günther A. Pohl und seiner Ehefrau Sigrid, geb. Pfüller in Frankfurt a.M. geboren.
1956 bis 1958 Montessori-Schule in Frankfurt a.M.
1958 bis 1960 Volksschule Altstadt Baden-Baden
1960 bis 1968 Markgraf-Ludwig-Gymnasium Baden-Baden
22. Juni 1968 Reifeprüfung
Oktober 1968 bis April 1973 Studium der Volkswirtschaftslehre an den Universitäten Genf und Freiburg i.Br.
14. April 1973 Diplomprüfung für Volkswirte an der Universität Freiburg i.Br.
Mai 1973 bis April 1975 Anstellung in der Wirtschaft
April 1975 Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf
15. April 1977 Ärztliche Vorprüfung
12. April 1978 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Solingen, den 19. Dezember 1979